



Conditional bias-adjusted estimator in clinical trials with interim analysis

内容記述	この博士論文は内容の要約のみの公開（または一部非公開）になっています
year	2019
その他のタイトル	中間解析を伴う臨床試験における条件付きバイアス調整推定量に関する研究
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9208号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00156495

論文概要 (Thesis Abstract)

- 論文題目 Conditional bias-adjusted estimator in clinical trials with interim analysis
(中間解析を伴う臨床試験における条件付きバイアス調整推定量に関する研究)

- 指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 五所 正彦 教授

(所 属) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏 名) 志村 将司

目的：

検証的試験では、試験薬群と対照薬群の治療効果の差の推定が重要な課題の1つである。固定標本デザインは1度しか有効性の解析を行わない臨床試験デザインである。一方、群逐次デザインは中間解析により、早期に試験中止の判断が可能なデザインである。いずれのデザインでも治療効果の差の推定に最尤推定量(MLE)を用いるのが一般的である。しかしながら、早期有効中止した試験にMLEを用いると、推定される治療効果の差は、平均的に真の治療効果の差よりも大きくなることが知られている。この治療効果の差の過大評価を条件付きバイアスと呼ぶ。群逐次デザインにより早期有効中止となった場合、MLEに条件付きバイアスが生じ得るため、このバイアスを調整する方法が様々提案されている。しかしながら、どのような状況でどの方法を使うべきか、十分な検討がなされていない。また、既存法でもバイアスを完全には排除できないため、より性能の良い方法を開発する必要がある。さらに、実際の群逐次デザインを用いた臨床試験において、MLEの条件付きバイアスの大きさを定量的に示した研究は存在しない。

本研究の目的は、既存のバイアス調整推定量の使い分けに関する指針を与えること(Issue 1)、既存法よりも条件付きバイアスを低減できる新たなバイアス調整推定量を提案すること(Issue 2)、及び実際に行われた臨床試験の結果に対して、MLEとバイアス調整推定量の乖離を定量的に評価すること(Issue 3)である。

対象と方法：

Issue 1. シミュレーション実験により、既存のバイアス調整推定量である Conditional mean-adjusted estimator (CMAE), Stage 2 estimate (S2E), Conditional median unbiased estimator (CMUE), Conditional uniformly minimum variance unbiased estimator (CUMVUE), 及び Weighted estimator (WE)の性能を比較した。CMAE 及び CMUE は真の治療効果の差を与えた下で条件付きバイアスを解析的に求め、この条件付きバイアスを0とするように推定する。S2Eは中間解析以降に得られたデータのみを使用する方法である。CUMVUEの計算式はS2Eの条件付き期待値から導かれる。WEはMLEとCMAE, またはMLEとCMUEの重み付き平均で構成される。Lan—DeMetsの消費関数を用いた1回の中間解析を伴う群逐次デザインを想定し、評価項目は生存時間としたシミュレーション実験を行い、ハザード比における条件付きバイアス及びハザード比の95%信頼区間が真のハザード比を含む確率(被覆確率)を上記の推定量間で比較した。

Issue 2. Issue 1の結果より、早期中止した場合、既存法では条件付きバイアスを十分に低減できないことが明らかになった。この課題に対して、既存法よりも条件付きバイアスを低減できる新たなバイアス調整推定量(Weighted CMAE)を提案した。提案法は症例数設計に使用した planned effect size を事前情報として使用することで条件付きバイアスを補正する。数学的検討及びシミュレーション実験により、Issue 1と同様の設定で条件付きバイアス及び平均二乗誤差を比較した。

Issue 3. MEDLINE または EMBASE に登録され、2013年から2017年の間に公表され、中間解析により早期中止となったがん領域の臨床試験の論文を対象に Systematic Review を行い、CMAE 及び提案法を適用し、ハザード比を推定した。

結果：

Issue 1. 中間解析で早期中止した場合、条件付きバイアスは CMUE, CMAE, WE の順に小さかった。被覆確率は CMAE が最も優れており、真の治療効果の差が変化した場合でも、名目水準である 95% に比較的近かった。総合的に考えると CMAE の性能が最も良かったが、CMAE の条件付きバイアスは無視できないことが明らかになった。一方、中間解析で早期中止しなかった場合は、CUMVUE が条件付きバイアス及び被覆確率の点から最良であった。

Issue 2. 中間解析時点の情報時間が小さい場合、提案法の条件付きバイアスと平均二乗誤差は CMAE よりも小さく、優れていた。真の治療効果の差が planned effect size と大きく異なる状況では、提案法は条件付きバイアスを過補正することがあるが、その程度は小さく深刻ではなかった。

Issue 3. 治療効果の差の推定値が小さい(ハザード比が 1 に近い)か、中間解析時点のイベント数が少ない場合(例えば 60 程度)に、MLE と提案法の結果の乖離が大きく、MLE は試験治療群の効果を過大推定する傾向があった。

考察：

従来の臨床試験では、中間解析時点のイベント数を多くすることが治療効果の差の過大推定の抑制に寄与していた。一方、治療効果の差の推定値が小さいか、中間解析時点のイベント数が少ない臨床試験では、潜在的に大きな条件付きバイアスが入り得る。従って、MLE の結果に加えバイアス調整推定量を示すことが望ましい。

Issue 2 の結果より、提案法は条件付きバイアスを過補正することがある。しかしその程度は小さく、また過補正は保守的な結論を導くため、医薬品の承認審査の観点からは深刻でないと考えられる。

提案法は中間解析が 1 回の群逐次デザインにしか適用できない。また、先行研究として正確な条件付き信頼区間が提案されているものの、1)中止基準付近で有効中止すると信頼区間幅が無限となる、2)検定結果と信頼区間が必ずしも対応しないなど、望ましくない性質がある。中間解析が複数回行われる群逐次デザインへの提案法の拡張及び性能の良い信頼区間の構成が今後の課題である。

結論：

中間解析を伴う臨床試験では、早期中止の有無に応じてバイアス調整推定量を使い分ける必要がある。早期中止した場合は提案法を使用すべきであり、早期中止しなかった場合は CUMVUE を使用すべきである。